



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 246 497** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 498/14, A 61 K**

**31/5365, 31/542, A 61 P 25/00,  
25/28**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

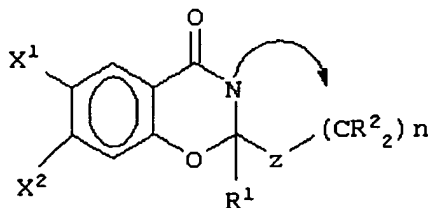
(21), (22) Заявка: 2000119735/04, 16.12.1998  
(24) Дата начала действия патента: 16.12.1998  
(30) Приоритет: 24.12.1997 (пп.1-14) US 08/998,300  
(43) Дата публикации заявки: 10.07.2002  
(45) Опубликовано: 20.02.2005 Бюл. № 5  
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5,650,409 A, 22.07.1997. WO 94/02475 A1, 03.02.1994. EP 0311517 A2, 12.04.1989.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 24.07.2000  
(86) Заявка РСТ: US 98/27027 (16.12.1998)  
(87) Публикация РСТ: WO 99/33469 (08.07.1999)  
Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):  
РОДЖЕРС Гари А. (US),  
МАРРС Кристофер (US)  
(73) Патентообладатель(ли):  
ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОКСАЗИНА ДЛЯ УСИЛЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

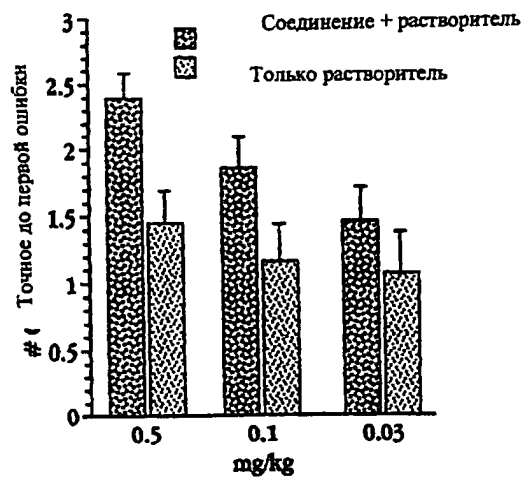
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям бензоксазина. Описываются производные бензоксазина, имеющие следующую структуру:



где  $X^1$  и  $X^2$  независимо выбраны из H,  $-OR^4$ ,  $-CH^2OR^4$ ; или  $X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-O-CR_2^5-O-$  или  $-O-CR_2^5-CR_2^5-O-$  или  $-O-CR_2^5-CR_2^5-O-$ ; Z представляет собой O или S; каждый встречающийся  $R^1$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$ алкил; каждый

встречающийся  $R^2$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$ алкил,  $C_1-C_3$ фторалкил; каждый встречающийся  $R^4$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$ алкил; каждый встречающийся  $R^5$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_6$ алкил; n равно 2, 3 или 4. Также описываются способ получения соединения по п.1, имеющего энантиомерный избыток более чем 80%, фармацевтическая композиция для усиления синаптического ответа, опосредованного AMPA рецепторами на основе соединений по п.1, фармацевтическая композиция, пригодная для лечения шизофрении, поведения, имеющего форму шизофрении, или депрессии у человека, при необходимости такого лечения на основе соединений по п.1, фармацевтическая композиция, пригодная для улучшения памяти, включающая в себя соединение по п.1. Технический результат - получены новые соединения, обладающие полезными биологическими свойствами. 5 н. и 92



Фиг. 1А

RU 2 2 4 6 4 9 7 C 2

RU 2 2 4 6 4 9 7 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 246 497** <sup>(13)</sup> **C2**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 498/14, A 61 K**

**31/5365, 31/542, A 61 P 25/00,  
25/28**

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000119735/04, 16.12.1998

(24) Effective date for property rights: 16.12.1998

(30) Priority: 24.12.1997 (cl.1-14) US 08/998,300

(43) Application published: 10.07.2002

(45) Date of publication: 20.02.2005 Bull. 5

(85) Commencement of national phase: 24.07.2000

(86) PCT application:  
US 98/27027 (16.12.1998)

(87) PCT publication:  
WO 99/33469 (08.07.1999)

Mail address:  
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazlnoj

(72) Inventor(s):  
RODZHERS Gari A. (US),  
MARRS Kristofer (US)

(73) Proprietor(s):  
DZE RIDZHENTS OF DZE JuNIVERSITI OF  
KALIFORNIJa (US)

RU 2 246 497 C2

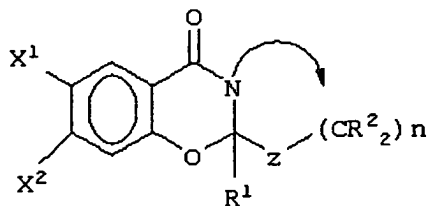
**(54) BENZOXAZINE COMPOUNDS FOR ENHANCING SYNAPTIC RESPONSE**

**(57) Abstract:**

FIELD: organic chemistry, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to new biologically active benzoxazine compounds and describes derivatives of benzoxazine of the following structure:

wherein



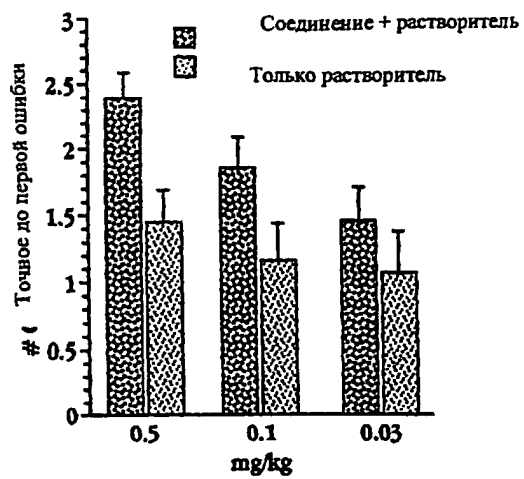
X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are taken independently among hydrogen atom (H), -OR<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>; or X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> taken in common represent -O-CR<sub>2</sub><sup>5</sup>O- or -O-CR<sub>2</sub><sup>5</sup>CR<sub>2</sub><sup>5</sup>O-, or -O-CR<sub>2</sub><sup>5</sup>=CR<sub>2</sub><sup>5</sup>O-; Z represents oxygen atom (O) or sulfur atom (S); each R<sup>1</sup> represents independently hydrogen atom (H) or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl; each

R<sup>2</sup> represents independently hydrogen atom (H) or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-fluoroalkyl; each R<sup>4</sup> represents independently hydrogen atom (H) or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl; each R<sup>5</sup> represents hydrogen atom (H) or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl; n = 2, 3 or 4. Also, invention describes a method for preparing compound by cl. 1 with enantiomeric excess above 80% and relates to pharmaceutical composition for enhancing the synaptic response mediated by AMPA-receptors based on compounds by cl. 1. Pharmaceutical composition is useful for treatment of schizophrenia, schizophrenia-like behavior or depression in humans in necessary for carrying out such treatment based on compounds by cl. 1 wherein this pharmaceutical composition is useful for the memory improvement and comprising compound by cl. 1. Invention provides preparing new compounds eliciting useful biological properties.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds.

107 cl, 2 dwg, 2 tbl, 10 ex

RU 2 246 497 C2



Фиг. 1А

RU 2 2 4 6 4 9 7 C 2

RU 2 2 4 6 4 9 7 C 2

Настоящее изобретение относится к соединениям бензоксазина полезным для предотвращения или лечения церебральной недостаточности, включая усиление функционирования рецепторов в синапсах в сетчатых структурах головного мозга, которые отвечают за поведение высшего порядка. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые полезны для лечения шизофрении, родственных психозов и депрессии и для увеличения устойчивости памяти у млекопитающих, особенно у людей.

Выделение глутамата в синапсах во многих участках переднего мозга млекопитающих стимулирует два класса постсинаптических рецепторов. Эти классы обычно упоминаются как рецепторы AMPA/квисквалата и N-метил-D-аспаргиновой кислоты. AMPA/квисквалата рецепторы являются посредниками при независимых от амплитуды быстрых возбуждающих постсинаптических импульсах (быстрые ерsc), тогда как рецепторы NMDA генерируют зависящие от амплитуды, медленные возбуждающие импульсы. Исследования, выполненные на срезах гиппокампа или кортекса, показывают, что быстрый ерsc, посредником для которого является AMPA-рецептор, представляет собой значительно доминирующий компонент при большинстве глутаматергических синапсов при большинстве случаев.

Рецепторы AMPA распределены не случайным образом в головном мозге, они в значительной степени локализованы в конечном мозге и мозжечке. Эти рецепторы в высокой концентрации обнаружены в поверхностных слоях неокортекса, в каждой из основных синаптических зон гиппокампа, и в стриарном комплексе, как сообщается Monaghan et al., Brain Research 324:160-164 (1984). Исследования, проведенные на животных и на человеке, показывают, что эти структуры организуют сложные перцептивно-двигательные процессы и дают субстраты для поведения высшего порядка. Таким образом, рецепторы AMPA являются посредниками переноса возбуждения в тех сетчатых структурах головного мозга, которые являются ответственными за познавательную активность хозяина.

Поэтому лекарственные препараты, усиливающие функционирование AMPA рецепторов, предоставляют значительную пользу для интеллектуальной деятельности. Такие лекарственные препараты должны также содействовать кодированию памяти. Экспериментальные исследования, как, например, исследования, о которых сообщено в Arai, Lynch, Brain Research 598:173-184 (1992), показывают, что увеличение величины синаптического ответа, посредником которого является AMPA рецептор, увеличивает индукцию долговременного потенцирования (LTP). LTP представляет собой стабильное увеличение в силе синаптических контактов, которые следуют за повторяющейся физиологической активностью такого типа, который, как известно, имеет место в головном мозге в течение процесса познания. Соединения, которые усиливают функционирование рецепторов глутамата AMPA-типа, содействуют индукции LTP и приобретению познавательных навыков, как измерено в ряде парадигм. Granger et al., Synapse 15:326-329 (1993); Staubli et al., PNAS 91:777-781 (1994); Arai et al., Brain Res. 638:343-346 (1994); Staubli et al., PNAS 91:1158-1162 (1994); Shors et al., Neu-rosci. Let. 186:153-156 (1995); Larson et al., J. Neurosci. 15:8023-8030 (1995); Granger et al., Synapse 22:332-337 (1996); Arai et al., JPET 278:627-638 (1996); Lynch et al., Internat. Clin. Psychopharm. 11: 13-19 (1996); Lynch et al., Exp. Neurology 145:89-92 (1997); Ingvar et al., Exp. Neurology 146:553-559 (1997) и публикация международной заявки на патент №WO 94/02475.

Существует значительное количество доказательств, показывающих, что LTP представляет собой субстрат памяти. Например, соединения, которые блокируют LTP, мешают образованию памяти у животных, и определенные лекарственные препараты, которые нарушают процесс обучения у человека, противодействуют стабилизации LTP, как сообщено del Cerro and Lynch, Neuroscience 49:1-6 (1992). Возможный прототип соединения, которое селективно содействует рецептору AMPA, описан Ito et al., J. Physiol. 424:553-543 (1990). Эти авторы обнаружили, что ноотропный лекарственный препарат анирацетам (N-анизоил-2-пирролидинон) усиливает импульсы, для которых посредниками являются AMPA рецепторы головного мозга, выраженные в Xenopus oocytes без

воздействующих откликов рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (GABA), каиновой кислоты (KA) или NMDA. Также было показано, что введение анирацетама в срезы гиппокампа значительно увеличивает размер быстрых синаптических потенциалов без изменения свойств мембраны, находящейся в состоянии покоя. После было подтверждено, что анирацетам усиливает синаптические реакции на нескольких участках в гиппокампе и что он не действует на потенциалы, для которых посредником является NMDA-рецептор. Смотри, например, Staubli et al., *Psychobiology* 18:377-381 (1990) и Xiao et al., *Hippocampus* 1:373-380 (1991). Также было обнаружено, что анирацетам имеет крайне быстрое начало действия и вымывание и может применяться неоднократно без очевидных длительных эффектов; это представляет собой ценные свойства для лекарственных препаратов, влияющих на поведение. К сожалению, маловероятно, что периферическое введение анирацетама влияет на рецепторы головного мозга. Лекарственный препарат работает только при высоких концентрациях (~1,0 мМ) и Guenzi and Zanetti, *J. Chromatogr.* 530:397-406 (1990) сообщают, что примерно 80% лекарственного препарата превращается в анизоил-GABA после периферического введения животным. Продукт обмена веществ, анизоил-GABA, как было обнаружено, имеет только слабые анирацетам-подобные эффекты.

Соответственно, существует необходимость идентифицировать новые соединения для использования с целью усиления синаптических реакций, и особенно для лечения или облегчения состояний таких, как депрессия, шизофрения, поведения, имеющего форму шизофрении, и других психотических состояний, зависимости от лекарственных препаратов, например, привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств, и для усиления памяти и других познавательных функций. Такие соединения описаны ниже.

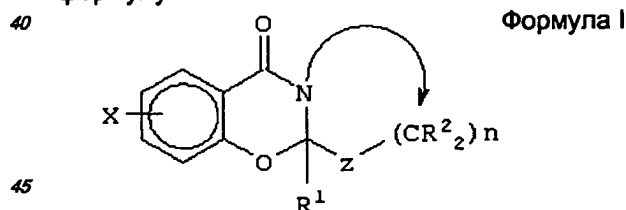
В данный момент открыто, что синаптические реакции, опосредованные AMPA рецепторами, усиливаются введением новейшего класса производных бензоксазина, описанных ниже. Способность этих соединений усиливать реакции, опосредованных AMPA рецепторами, делает эти соединения полезными для разнообразных целей, включая содействие обучающему поведению, зависящему от AMPA рецепторов, и использовать в качестве лекарственных препаратов при состояниях, когда количество и эффективность AMPA рецепторов или синапсов, использующих эти рецепторы, уменьшается или в тех случаях, когда благоприятна усиленная возбудительная синаптическая активность.

Эти и другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут более очевидными из описания, которое следует далее.

Краткое описание чертежей

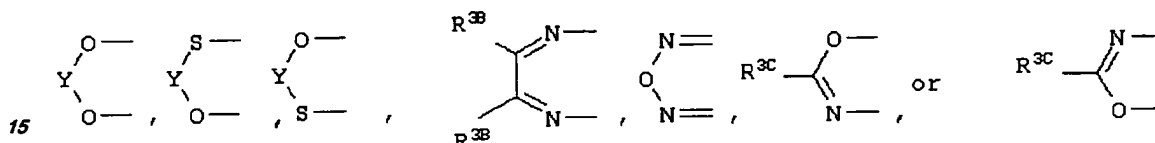
Фиг.1 представляет собой графическую диаграмму, показывающую зависимость от дозы в тесте памяти, включающем в себя прием соединения, представляющего собой пример по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение относится к соединениям бензоксазина, имеющим следующую формулу:



X отсутствует или представляет собой от одной до четырех не являющихся водородом заместителей независимо выбранных из цианогруппы; галогена; гидроксигруппы; amino-, алкиламино- или диалкиламино ( $C_1$ - $C_{12}$ ) группы; нитрогруппы; тиола;  $C_1$ - $C_6$ алкилтиогруппы;  $C_1$ - $C_{12}$ алкила, алкенила или алкинила;  $C_1$ - $C_{12}$ алкокси-, алкенокси или алкиноксигруппы;  $C_1$ - $C_{12}$ алкилсульфонамидо-, алкенилсульфонамидо- или алкинилсульфонамидогруппы;  $C_2$ - $C_{12}$ алкилацила;  $C_3$ - $C_{12}$ , Ar, Ar-оксигруппы, Ar-аминогруппы, Ar-тиогруппы, Ar-оксиалкила, Ar-сульфонамидогруппы, или Ar-ацила, где Ar представляет собой ароматическую

карбоциклическую группу, ароматическую гетероциклическую группу, ароматическую карбоциклическую алкильную группу или ароматическую гетероциклическую алкильную группу; карбоксила; C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>карбоксиалкила; так что любая из предыдущих углеродсодержащих групп может быть замещена одним или более заместителей, 5 выбранных из низшего алкила, низшей алкоксигруппы, гидроксигруппы, цианогруппы, галогена, аминогруппы, алкиламиногруппы и диалкиламиногруппы, где алкил предпочтительно представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил; и где соединение содержит две соседние X группы, причем две соседние X группы соединены вместе, чтобы образовать конденсированное алкильное, гетероалкильное, арильное или гетероарильное 10 кольцо, как иллюстрируется следующими примерами:



где:

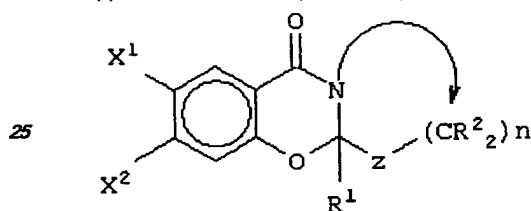
- каждый встречающийся R<sup>1</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, причем H и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил являются предпочтительными;
- 20 каждый встречающийся R<sup>2</sup> независимо представляет собой H, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкоксигруппу, тиол, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкоксиалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>гетероарил, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>гетероарилалкил, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арилоксигруппу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилоксиалкил, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкоксигруппу или C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>гетероарилалкоксигруппу, причем H, галоген, 25 цианогруппа и алкоксигруппа являются предпочтительными, и так, что когда R<sup>2</sup> представляет собой гидроксигруппу, тиол, алкоксигруппу; фторалкоксигруппу, арилоксигруппу или арилалкоксигруппу, n равно 3 или 4 и такая R<sup>2</sup> группа не является присоединенной к тому же атому углерода, что и Z группа или атом азота амида бензоксазина;
- 30 Y представляет собой CR<sup>3A</sup><sub>2</sub>, CR<sup>3A</sup><sub>2</sub>CR<sup>3A</sup><sub>2</sub> или CR<sup>3A</sup>=CR<sup>3A</sup>, где каждый встречающийся R<sup>3A</sup> независимо представляет собой H, галоген, цианогруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкоксиалкил, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>гетероарилалкил, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилоксиалкил, причем H, цианогруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub> фторалкил, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>арилалкил и C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>гетероарилалкил 35 являются предпочтительными, и H, цианогруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub> фторалкил являются наиболее предпочтительными;
- каждый встречающийся R<sup>3B</sup> независимо представляет собой H, цианогруппу, гидроксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксигруппу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкоксиалкил или C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкил, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>гетероарилалкил, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>арилоксигруппу, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилоксиалкил, 40 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкоксигруппу или C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>гетероарилалкоксигруппу, причем H, цианогруппа, алкоксигруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил и C<sub>1</sub> фторалкил являются предпочтительными;
- каждый встречающийся R<sup>3C</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил;
- 45 Z представляет собой гетероатом такой, как O, NR<sup>7</sup> или S;
- каждый встречающийся R<sup>7</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>арилалкил или C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>гетероарилалкил, причем C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил является предпочтительным; и 50 n равно 2, 3 или 4.
- Среди соединений, определяемых вышеприведенной формулой, предпочтительными являются определенные дополнительные подклассы. Каждый встречающийся X, который может быть одинаковым или различным, предпочтительно представляет собой алкил, алкоксигруппу, алкеноксигруппу, алкиноксигруппу, алкоксиалкил, карбоксиалкил, каждый из

которых содержит не более шести атомов углерода,  $C_6$ - $C_{12}$ арилоксиалкил (где алкильная часть арилоксиалкильной группы представляет собой  $C_1$ - $C_3$ ), диалкиламиногруппу, алкилтиогруппу и алкилацил, где алкильные группы в трех предшествующих группах содержит не более шести атомов углерода. Предпочтительным является, когда это  
 5 соединение содержит одну или две X группы. Там, где есть только одна X группа, X предпочтительно представляет собой  $NR^3$ ,  $R^4OCH_2$  или  $R^4O$ , где  $R^3$  является таким, как определено ниже, и  $R^4$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_3$ фторалкил, и более предпочтительно  $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил или перфтор  $C_1$ - $C_2$ алкил, причем  
 10  $R^4=CH(CH_3)_2$  или  $CF_3$  являются наиболее предпочтительными. Когда соединение содержит X группу, которая является галогеном, предпочтительным является, чтобы это соединение также содержало бы вторую X группу, которая не является галогеном. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения, это соединение содержит две соседние X группы, которые вместе образуют конденсированное кольцо, как пояснено  
 15 примером выше, причем метилendiоксигруппа и этилендиоксигруппа являются предпочтительными. В одном из вариантов реализации изобретения алкил представляет собой фторированный алкил.

Z предпочтительно представляет собой O или S и более предпочтительно представляет собой O.

20 В более специфическом варианте реализации настоящее изобретение включает в себя соединения, имеющие следующую структуру:

Формула II



где

30  $X^1$  и  $X^2$  независимо выбраны из H,  $NR^3$ ,  $-OR^4$  и  $-CH^2OR^4$ ;

или

$X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-O-CR^5_2O-$  или  $-$

$-O-CR^5_2CR^5_2O-$  или  $-O-CR^5_2=CR^5_2O-$ ; или

35  $X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-N=CR^6CR^6=N-$ ;

или

$X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-N=CR^3NR^3-$ ; или

$X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $=N-O-N=$  или  $=N-S-N=$ ; или

$X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-O-CR^3=N-$ ;

40 Z представляет собой O,  $NR^7$  или S;

каждый встречающийся  $R^1$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или  $C_1$ - $C_3$ фторалкил, причем H и  $C_1$ - $C_3$ алкил являются предпочтительными;

каждый встречающийся  $R^2$  независимо представляет собой H, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ алкоксигруппу,  $C_1$ - $C_3$ фторалкоксигруппу, тиол,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  
 45  $C_1$ - $C_3$ фторалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксиалкил,  $C_6$ - $C_{12}$ арил,  $C_3$ - $C_{12}$ гетероарил,  $C_7$ - $C_{12}$ арилалкил,  $C_4$ - $C_{12}$ гетероарилалкил,  $C_6$ - $C_{12}$ арилоксигруппу,  $C_7$ - $C_{12}$ арилоксиалкил,  $C_7$ - $C_{12}$ арилалкоксигруппу или  $C_4$ - $C_{12}$ гетероарилалкоксигруппу, причем H, галоген, цианогруппа и алкоксигруппа являются предпочтительными, и так, что  
 50 когда  $R^2$  представляет собой гидроксигруппу, тиол, алкоксигруппу, фторалкоксигруппу, арилоксигруппу или арилалкоксигруппу, n равно 3 или 4 и такая  $R^2$  группа не присоединена к тому же атому углерода, что и Z группа атома азота амида бензоксазина;

каждые встречающиеся  $R^3$  и  $R^7$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_2$ алкил,



$C_1$ - $C_3$ фторалкил,  $C_7$ - $C_{12}$ арилалкил или  $C_4$ - $C_{12}$ гетероарилалкил, причем  $C_1$ - $C_3$  является предпочтительным;

каждый встречающийся  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ фторалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксиалкил,  $C_7$ - $C_{12}$ арилалкил,  $C_4$ - $C_{12}$ гетероарилалкил или  $C_7$ - $C_{12}$ арилоксиалкил, причем H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ фторалкил являются предпочтительными;

каждый встречающийся  $R^5$  независимо представляет собой H, галоген, цианогруппу,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ фторалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксиалкил,  $C_7$ - $C_{12}$ арилалкил,  $C_4$ - $C_{12}$ гетероарилалкил или  $C_7$ - $C_{12}$ арилоксиалкил, причем H, цианогруппа,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$  фторалкил,  $C_7$ - $C_{10}$ арилалкил и  $C_4$ - $C_8$ гетероарилалкил являются предпочтительными, и H, цианогруппа,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$  фторалкил являются наиболее предпочтительными;

каждый встречающийся  $R^6$  независимо представляет собой H, цианогруппу, гидроксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ алкоксигруппу,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ фторалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкоксиалкил, или  $C_7$ - $C_{12}$ арилалкил,  $C_4$ - $C_{12}$ гетероарилалкил,  $C_6$ - $C_{12}$ арилоксигруппу,  $C_7$ - $C_{12}$ арилоксиалкил,  $C_7$ - $C_{12}$ арилалкоксигруппу или  $C_4$ - $C_{12}$ гетероарилалкоксигруппу, причем H, цианогруппа, алкоксигруппа,  $C_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$  фторалкил являются предпочтительными; и p равно 2, 3 или 4.

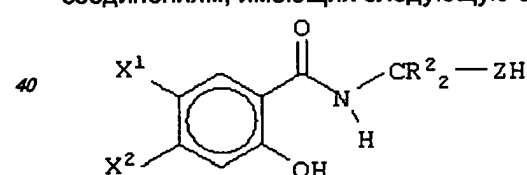
Для каждой вышеупомянутой алкильной, арильной и гетероарильной группы со ссылкой на формулу II понимается, что один или более атомов углерода в таких группах может быть замещен одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкоксигруппы, гидроксигруппы, галогена, аминогруппы,  $C_1$ - $C_3$ алкиламиногруппы или  $C_1$ - $C_6$ диалкиламиногруппы.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения,  $X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-O-CR^5_2O-$  или  $-O-CH_2CR^5_2O-$ , и p равно 2 или 3.  $R^1$  предпочтительно представляет собой H, в каком случае p предпочтительно равно 2.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения,  $X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-N=CR^6CR^6=N-$ , и p равно 2 или 3. Является предпочтительным, когда  $R^6$  группы независимо представляют собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил. Также  $R^1$  предпочтительно представляет собой H, в каком случае p предпочтительно равно 2. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения,

$X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $=N-O-N=$  или  $=N-S-N=$ , и p равно 2 или 3. Более предпочтительно,  $X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $=NON=$ , и  $R^1$  предпочтительно представляет собой H, в каком случае p предпочтительно равно 2.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к промежуточным соединениям, имеющих следующую структуру:



где, для целей этой структуры,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^2$ , Z и p являются такими же, как в формуле II, показанной выше.

Как использовано здесь, термины "алкил", "алкенил" и "алкинил" относятся к насыщенным и ненасыщенным одновалентным радикалам в соответствии с их стандартными значениями, включая линейные, разветвленные и циклические группы, необязательно содержащие в кольце один или более гетероатомов, например кислород, серу и азот. Примеры циклических групп включают цикlopентил, циклогексил, тетрагидрофуранил, пирролидил, пиперидил и морфолинил.

"Низший алкил", "низший алкенил" и "низший алкинил" относится к таким группам, которые содержат от одного до шести атомов углерода. Примерами таких соединений

являются метил, этил, изопропил, 2-бутил, цикlopентил и подобные.

Термин "диалкиламино" включает в себе такие группы, где две алкильные группы, соединенные вместе, образуют 5- и до 7-членное кольцо, включая атом азота амина в качестве одного из атомов кольца, например, пирролидил.

5 Под "галогеном" понимают фтор, хлор или бром и предпочтительно фтор. Термин "фтор", который используется здесь, включает как одиночные, так и множественные замещения фтором, причем перфорированные  $C_{1-C_3}$  группы являются предпочтительными.

10 Термины "арил" и "ароматическая карбоциклическая группа" обозначают ароматическое кольцо или конденсированную циклическую структуру атомов углерода с отсутствием гетероатомов в кольце(ах). Примерами являются фенил, нафтил, антрацил и фенантрацил. Предпочтительные примеры представляют собой фенил и нафтил, причем фенил является наиболее предпочтительным. Термины "гетероарил" и "ароматическая гетероциклическая группа", как использовано здесь, обозначают ароматическое кольцо или конденсированную  
15 циклическую структуру атомов углерода с одним или более неуглеродными атомами в кольце такими, как кислород, азот и сера, или в одном или более из колец в конденсированных циклических структурах. Примеры представляют собой фурил, пиранил, тиенил, имидазил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиразинил, пиримидинил, индолил, хинолил, изохинолил, хиноксалил и хинозолинил. Предпочтительные примеры  
20 представляют собой фурил, имидазил, пиранил, пирролил и пиридил.

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать различными способами, используя обычные методы синтетической химии.

Таким образом, настоящее изобретение включает в себя метод синтеза соединения бензоксазина формулы I или II, показанной выше. В этом методе активируют  
25 соответствующим образом замещенную салициловую кислоту (т.е. содержащую желаемый заместитель X в фенильном кольце), используя активирующий реагент для карбоксикислоты в присутствии соответствующего безводного растворителя такого, как дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, этилацетат и подобных. Примеры карбоксиактивирующих реагентов включают карбонилдиимидазол, хлориды  
30 неорганической кислоты, например фосген, и ангидриды карбоновых кислот, например ангидрид трифторуксусной кислоты. Активированная салициловая кислота затем взаимодействует с алкиламином, содержащим гетероатом, формулы  $NH_2(CR^2)_pZH$ , где p равно 2, 3 или 4 и Z представляет собой гетероатом, например O,  $NHR^7$  или S, причем R и R  
35 являются такими, как определено выше, в условиях эффективных для образования аддукта амида, имеющего структуру формулы III выше. Например, в результате взаимодействия активированной салициловой кислоты с аминспиртом получают соединение формулы III, где  $Z=O$ . Реакция с аминотиолом дает соединение с  $Z=S$ .

После удаления оставшихся реагирующих веществ, если это желательно (например, хроматографией на силикагеле), аддукт амида взаимодействует с  
40 триалкилортокарбоксилатом формулы  $RC(OR')_3$  в условиях эффективных для циклизации группы Z, атома азота амида и кислорода фенола через центральный атом углерода (отмеченный звездочкой) реагента  $RC^*(OR')_3$ , приводя в результате к образованию соединения бензоксазина формулы I или II, показанных выше, где часть молекулы  $R^1$  в формуле I или II происходит из R в реагенте  $RC(OR')_3$ . Предпочтительно реакцию проводят  
45 в присутствии кислотного катализатора, например арил- или алкилсульфоновой кислоты (например, тозилата), трифторуксусной кислоты или муравьиной кислоты, в растворителе с низкой основностью таком, как хлороформ или дихлорметан, например. Бензоксазин можно очистить стандартными методами, например хроматографией на силикагеле, и можно дополнительно очистить перекристаллизацией. Предпочтительно, группа Z в бензоксазине  
50 представляет собой O или S и более предпочтительно представляет собой O.

Согласно другой реакционной схеме соединения по настоящему изобретению можно приготовить активированием карбоксигруппы соответствующим образом замещенной салициловой кислоты, как описано выше, после чего следует присоединение

незамещенного или замещенного 2-оксазолина, 2-тиазолина или 2-имидазолина, чтобы привести к получению желаемого соединения в соответствии с формулой I или II.

Примеры получения соединений согласно настоящему изобретению предоставлены в примерах от 1 до 8 ниже.

- 5 Вышеописанные соединения могут вводиться в разнообразные рецептуры (например, капсулу, таблетку, капсулу пролонгированного действия, сироп, суппозиторий, впрыскиваемые формы и т.д.) для приема пациентом. Сходным образом, могут применяться различные режимы приема (например, оральный, защечный, ректальный, парентеральный, внутривенный и т.д.). Используемые дозы могут значительно
- 10 варьироваться и могут быть легко определены квалифицированным специалистом. Предпочтительные рецептуры на основе этих соединений представляют собой препараты для орального применения, в частности капсулы или таблетки, каждая из которых содержит от примерно 1 мг до примерно 100 мг активного ингредиента. В зависимости от
- 15 эффективности соединения, типичная доза может составлять, например, одну 10 мг таблетку, принимаемую один раз в день, или одну капсулу, или таблетку пролонгированного действия в 100 мг, принимаемую один раз в день. Пролонгированный эффект может быть получен благодаря материалу капсулы, который растворяется при
- 20 различных значениях pH благодаря капсулам, которые медленно освобождают препарат под осмотическим давлением, или благодаря любым другим известным способам контролируемого выделения. Субъекты, рассматриваемые для лечения соединениями по настоящему изобретению, включают людей, домашних животных, лабораторных животных и тому подобное.

- Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут применяться для сокращения времени, необходимого для выполнения познавательного, двигательного, или
- 25 перцепционного задания в альтернативном случае, соединения по настоящему изобретению в подходящих рецептурах можно применять для увеличения времени, в течение которого сохраняются познавательные, двигательные или перцепционные навыки. В качестве другой альтернативы, соединения по настоящему изобретению в подходящих рецептурах можно использовать для уменьшения количества и/или серьезности ошибок,
- 30 допускаемых при воспроизведении познавательной, двигательной или перцепционной задачи. Такое лечение может оказаться особенно благоприятным для индивидуумов, которые пострадали от травмы или заболевания нервной системы или которые перенесли заболевание нервной системы, особенно травму или болезнь, которые воздействуют на количество AMPA рецепторов в нервной системе. Соединения по настоящему изобретению
- 35 вводят индивидуумам, подвергшимся воздействию, и затем индивидууму ставится познавательная, двигательная или перцепционная задача. Деятельность индивидуума заметно улучшается в результате приема соединения по настоящему изобретению.

- Метаболически стабильные, положительные модуляторы AMPA рецепторов, которые активны в ЦНС, имеют множество потенциальных применений у людей. Например,
- 40 увеличение эффективности возбуждающих синапсов может компенсировать потери синапсов или рецепторов, связанные со старением или болезнью головного мозга (например, Альцгеймера). Усиление AMPA рецепторов может вызвать более быструю обработку мультисинаптическими цепями, обнаруживаемыми в высших областях головного мозга, и, таким образом, давать усиление сенсорно-двигательной и интеллектуальной
- 45 деятельности. В качестве другого примера благодаря тому, что увеличение реакций, посредником для которых являются AMPA рецепторы, содействует синаптическим изменениям типа, которые, как полагают, кодируют память, соединения по настоящему изобретению можно использовать как усилители памяти.

- Дополнительные примеры использования соединений по настоящему изобретению
- 50 включают восстановление биохимического и синаптического баланса между сетчатыми структурами головного мозга, в которых имеется дисбаланс из-за уменьшенных импульсов AMPA рецепторов. Такое терапевтическое использование включает, но не ограничивается, лечение психиатрических и неврологических расстройств, таких как шизофрения,

поведения, имеющего форму шизофрении, другие психозы и клиническую депрессию.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению, в соответствующих рецептурах, могут применяться для уменьшения количества времени, необходимого для усвоения познавательной, двигательной или перцепционной задачи. И наоборот, соединения по настоящему изобретению могут применяться для увеличения времени, в течение которого познавательные, двигательные или перцепционные навыки сохраняются. В качестве другой альтернативы, соединения по настоящему изобретению можно применять для уменьшения количества и/или серьезности ошибок, совершаемых при воспроизведении познавательной, двигательной или перцепционной задачи. Такое лечение может оказаться особенно благоприятным для индивидуумов, которые страдают от травмы или болезни нервной системы, или для тех, кто перенес болезнь нервной системы, особенно травму или болезнь, которые воздействуют на количество AMPA рецепторов в нервной системе.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать как инструмент для изучения биофизических и биохимических свойств AMPA рецептора и последствий селективного увеличения передачи возбуждения на работу нейронных цепей. Поскольку соединения по настоящему изобретению достигают центральных синапсов, они пригодны для тестирования поведенческих эффектов усиления импульсов AMPA рецепторов.

Исследования, демонстрирующие способность соединений по настоящему изобретению усиливать функции AMPA рецепторов, таким образом усиливая познавательную активность, даны в примере 9. В первом исследовании, соединения, приготовленные как изложено в примерах от 1 до 8, были испытаны на их способность увеличивать реакции возбуждения (область EPSPs) в ткани гиппокампа крысы. Срезы ткани гиппокампа подвергли перфузии искусственной спинномозговой жидкостью, содержащей увеличивающиеся концентрации испытываемого соединения при 15-30 минутных интервалах отделенных перфузией ACSF без тестируемого соединения, и определили процент увеличения амплитуды EPSP и полуширину до и после перфузии соединения.

Со ссылкой к таблице 1 можно видеть, что соединения по настоящему изобретению показывают значительные EPSP эффекты, находящиеся в диапазоне от примерно 8% до примерно 35%, основываясь на концентрациях соединения, находящихся в диапазоне от примерно 5 мкМ до примерно 100 мкМ. Например, соединение 1, где Z представляет собой O, R представляет собой CH, R<sup>0</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> представляет собой H и n равно 2, дает увеличение в EPSP реакции, равное 34%, когда подвергают перфузии при концентрации 30 мкМ. Примерно такая же активность наблюдается для соединения 4, где Z представляет собой серу, показывая, что замещение кислорода серой в этом положении обеспечивает активность, сходную с активностью кислородсодержащего соединения. Со ссылкой к соединениям 1 и 2, расширение кольца, находящегося с левой стороны до шести атомов кольца, когда R<sup>0</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> приводит к увеличенной активности, о чем свидетельствует 35% увеличение в EPSP, производимом концентрацией соединения 5 мкМ, делая это предпочтительным замещением. Хорошие результаты также получаются с соединением 3, имеющим более объемную gem-диметилметильную группу в положении R<sup>0</sup>, которое дает 33% рост в EPSP при концентрации 30 мкМ. Это показывает, что на этом участке могут быть сделаны другие замещения при сохранении сильной биологической активности. Замещение на группы CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>) и CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> в кольцо с правой стороны, относительно соединения 1, дает более низкую реакцию EPSP при концентрациях соединения, равных 30 мкМ, показывая посредством этой пробы, что такие заместители являются менее предпочтительными. В частности, оказывается, что присутствие метилзамещенной метиленовой группы в альфа-положении к атому азота амидной группы (соединение 6) понижает активность в сравнении с тем случаем, когда метилзамещенная метиленовая группа находится в альфа-положении к кислороду кольца (Z) (соединения 5.1 и 5.2). Замещение пропиленовой цепью в положение (CR<sup>2</sup>)<sub>n</sub> (соединение 7) дает отчасти лучшую активность, по сравнению с соединениями 5.1, 5.2 и 6, хотя не такую большую, как

для соединения 1 (этилен). Таким образом, соединения, где  $p=2$ , представляют предпочтительный вариант изобретения. Соединение 8 ( $R=CCH_3$ ) показывает более низкую, но все еще значительную EPSP активность, с наблюдаемым увеличением EPSP в 8% при концентрации 100 мкМ, показывая, что более объемные заместители в этом

5 положении могут показывать более низкую активность.

Также включенными в таблицу 1 являются данные, собранные для соединений с открытым циклом в соответствии с формулой III, приведенной выше, которые были

10 приготовлены, как описано в примере 1 (соединение II). Увеличенная EPSP реакция, наблюдаемая для этих соединений, показывает, что замыкание кольца не является

существенным для активности. Заявители с удивлением обнаружили, что соединения по настоящему изобретению, которые содержат гетероатом в положении Z, показывают значительно более высокую

15 активность, чем соответствующие соединения, которые содержат  $CH_2$  в этом положении. В этом отношении, можно заметить, что соединения 1, 2 и 7 показывают

EPSP-увеличивающую активность, приблизительно от 3- до 10-раз более мощную, чем

содержащие метиленовую группу аналоги 1с, 2с и 7с. Эти результаты показывают, что

присутствие гетероатома в положении Z является фактором, вносящим вклад в высокую

активность настоящих соединений.

Способность соединения увеличивать EPSP ответ(реакцию) позволяет предположить

20 возможность улучшать память в задаче с 8-лучевым радиальным лабиринтом. Последняя

колонка таблицы 1 перечисляет пороговые дозы соединений, которые эффективны для

значительного улучшения памяти у крыс, испытываемых в примере обучения,

используя 8-лучевой радиальный лабиринт, как описано у Staubli et al., PNAS 91:

1158-1162 (1994).

25 Соединения по настоящему изобретению дают изменяющуюся от дозы реакцию в этом поведенческом тесте, как иллюстрировано на фигуре 1 для соединения 1. Левая половина

фигуры показывает среднее число правильных выборов перед тем, как произошла первая

ошибка в фазе задержки задачи при трех различных дозировках (0,03, 0,1 и 0,5 мг/кг).

Правая полоса каждой пары представляет результат для тех же животных, которым водили

30 один растворитель, в альтернативные тестированию дни. Правая половинка фигуры

показывает среднее число наблюдаемых общих ошибок, которые следовали после

введения данной дозы соединения (левые полосы каждой пары данных) по сравнению с

одним растворителем (правая полоса каждой пары данных). Как можно видеть, введение

соединения 1 при дозах 0,03, 0,1 и 0,5 мг/кг последовательно дает значительное,

35 зависящее от дозы увеличение в среднем числе правильных выборов до первой ошибки

относительно соответствующих контролей так же, как значительное зависящее от дозы

уменьшение среднего общего числа ошибок.

Другие данные, полученные с использованием теста памяти, показаны в крайней правой

40 колонке таблицы 1. Как можно видеть, соединения по настоящему изобретению

показывают высокую активность исследуемого этим методом, причем соединения 1 и 2

показывают минимальные эффективные дозы (МЭД), равные 50 и 10 мкг/кг соответственно.

Также можно видеть, что соединения по настоящему изобретению показывают значительно

более высокие активности усиления памяти (10-20-раз больше), чем аналоги, содержащие

метиленовую группу вместо кислорода в положении Z (сравнивая соединения 1 и 2 с 1с и

45 2с), подтверждая EPSP результаты.

Соединения формул I и II являются хиральными в силу хиральности атома углерода,

связывающего O, N и Z функциональные группы вместе, и несущего заместитель  $R^1$ .

Вследствие их различных стереоизомерных конфигураций биологическая активность

энантиомеров будет различной. В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения

50 заявителями было обнаружено, что хиральные соединения формул I и II, которые обычно

синтезируются в рацемической форме, можно разделить на их составные энантиомеры,

которые фактически имеют различную биологическую активность.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу разделения

стереоизомеров хиральных формулы I и II, основанному на их различном удержании на стационарном хиральном носителе. В этом способе рацемическую или диастереоизомерную смесь растворяют в соответствующем растворителе с низкой элюирующей силой, который будет различаться в зависимости от растворяемого вещества и стационарной фазы может меняться и который может быть определен 5 квалифицированным специалистом, и наносят на подходящую колонку, заполненную соответствующей хиральной стационарной фазой. Индивидуальные изомеры затем вымывают из колонки растворителем, подходящим для того, чтобы вызвать различное элюирование изомеров. Элюированные изомеры можно вновь нанести на ту же или другую 10 колонку для того, чтобы дополнительно увеличить степень разделения, если оно не достаточное, или можно нанести на стационарный носитель, содержащийся в аппарате повышенной эффективности с подвижным слоем. Образец стационарного хирального носителя дан в примере 10 ниже. Кроме того, поскольку возможно, что порядок элюирования энантиомеров может различаться в зависимости от структуры конкретного 15 разделяемого соединения и от природы выбранной стационарной фазы, активность каждого разделенного энантиомера следует определять с помощью методов, описанных в примере 9, или любым другим подходящим способом, чтобы определить относительную потенциальную способность разделенных энантиомеров.

Пример 10 иллюстрирует различные биологические активности энантиомеров по 20 настоящему изобретению, используя соединение 1 в качестве примера. Как детально рассмотрено в примере 10, рацемическое соединение 1 (пример 1) нанесли на хиральную колонку для ВЭЖХ (Daicel 20x200 мм Chiralpak AD), используя в качестве подвижной фазы 70:30 смесь этанол/гексан до завершения нанесения. Подвижную фазу затем заменили на 70:30 2-пропанол/гексан в течение 55 минут при 3 мл/мин, после чего следовала смесь 25 80:20 2-пропанол/гексан. Первый энантиомер элюировали со временем удержания, равным примерно 61 мин, и второй после 82 минут. Разделенные энантиомеры далее очистили кристаллизацией и затем тестировали с помощью методов, описанных в примере 9.

Со ссылкой к таблице 2 (пример 10) видно, что большая часть или вся наблюдаемая 30 активность для соединения 1 принадлежит только одному из энантиомеров, т.е. первому элюированному энантиомеру при условиях, описанных в примере 10. Более того, первый элюируемый энантиомер значительно более активный по сравнению с рацемической формой. Характерно, что первый элюируемый энантиомер показывает увеличение EPSP, равное 80%, когда присутствует при 50 мкМ (таблица 2) в то время, как рацемическая смесь показывает увеличение 34% при концентрации 30 мкМ (таблица 1). И наоборот, 35 элюируемый второй энантиомер не изменяет заметным образом EPSP ответ при концентрации 50 мкМ (таблица 2). Эти результаты подкрепляются результатами лабиринтного теста, обсуждаемыми в примере 9. Активный энантиомер соединения 1 дает МЭД, равную 10 мкг/кг, тогда, как МЭД менее активного энантиомера в 50 раз выше (500 мкг/кг), хотя все еще наблюдается положительное воздействие на память.

40 Соответственно, способы лечения по настоящему изобретению могут использовать энантиомерно обогащенную форму описанных соединений, состоящую преимущественно или фактически исключительно из более биологически активной формы, таким образом увеличивая силу (активность) (по массе) принимаемого соединения. В предпочтительном варианте реализации изобретения, более активный энантиомер присутствует в 45 энантиомерном избытке, равном по крайней мере 80% (т.е. отношение более активного энантиомера к менее активному составляет более 9:1). Используя методику, описанную в примере 10, разделенные R и S энантиомеры соединений по настоящему изобретению получают с чистотой более чем 99% энантиомерной чистоты (энантиомерный избыток 98%). Кроме того, введение более активного энантиомера может также улучшить 50 показатели побочных эффектов этого соединения. И наоборот, менее активный энантиомер можно использовать в различных пропорциях и количествах в качестве разбавителя, чтобы компенсировать метаболический распад или модифицирование более активной формы в живом организме. Например, если вводимое соединение слишком

- быстро выводится из кровотока, может вводиться большее количество менее активного энантиомера, чтобы уменьшить вывод более активной формы. Таким образом, настоящее изобретение рассматривает использование менее активного энантиомера в избытке по отношению к более активной форме. В частности, настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, имеющему энантиомерный избыток менее активного энантиомера, равный по крайней мере 80%. Относительные пропорции двух энантиомеров, соответствующих данному показанию, могут также зависеть от возможного ингибирующего эффекта на связывание рецептора так, что менее активный энантиомер может иметь преимущество перед более активным энантиомером.
- Из вышеизложенного можно видеть задачи и преимущество настоящего изобретения. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются полезными для усиления синаптических реакций (ответов) рецепторов головного мозга и могут использоваться в разнообразных терапевтических целях. Эти соединения являются полезными в качестве антидепрессантов и для увеличения действенности и продолжительности памяти. Эти соединения также полезны для улучшения сенсорно-двигательных проблем и для облегчения психозов, таких как шизофрения и поведения, имеющего форму шизофрении. Кроме того, эти соединения легко синтезировать обычными химическими методами, и они могут быть разделены на отдельные стереоизомеры, если это желательно.
- Следующие примеры отвечают только целям иллюстрации и не имеют намерения ни коим образом ограничивать рамки настоящего изобретения.

#### Пример 1

7,8-Дигидро-5aH,10H-1,3-диоксол[4,5-g]оксазол[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-он (1)

- Готовят 3,4-метилendioксасалициловую кислоту, исходя из сезамол и двуокиси углерода по хорошо известной реакции Кольбе-Шмитта следующим образом. Сезамол (5,0 г, 36 ммоль) растворили в 20 мл безводного диглима в 250 мл аппарате для работы под высоким давлением (Parr Instruments Co.) и обработали 1,44 г (36,0 ммоль) 60% гидридом натрия. Перемешивание продолжали в течение 20 мин, после чего в аппарате поддерживали повышенное давление до 700 psi (4825,8 кПа) диоксида углерода и нагревали в течение 190°C в течение 8 часов. Аппарат охлаждали до комнатной температуры и удаляли диоксид углерода. Реакционную смесь разбавляли 50 мл диэтилового эфира и подкисляли 10% соляной кислотой (10 мл). Дальнейшее разбавление смеси 500 мл диэтилового эфира и перенос в делительную воронку дали водный слой, который удалили и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические слои объединили и тщательно экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Растворы бикарбоната соединяли вместе, подкисляли 10% соляной кислотой и тщательно экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракты диэтилового эфира объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Сухой раствор концентрировали (в вакууме), получая 4,5 г (68%) 3,4-метилendioксасалициловой кислоты в виде твердого бежевого вещества. Инфракрасная (ИК) спектроскопия (тонкая пленка): 2869, 2351, 1637, 1478, 1442, 1419, 1240, 1194, 1124, 1036, 930, 854 и 692 см<sup>-1</sup>.

- Кроме того, 3,4-метилendioксасалициловую кислоту синтезировали следующим альтернативным способом. Сезамол (7,00 г, 50,7 ммоль), четыреххлористый углерод (10,0 г, 65,0 ммоль), порошкообразную медь (20 мг) и 30 мл 48% (вес/объем) раствор гидроксида натрия перемешивали при комнатной температуре и затем перегоняли с обратным холодильником в течение 8 часов. Щелочной раствор обрабатывали, как описано выше, получая 5,0 г (53%) салицилата в виде твердого вещества бежевого цвета.

- 4,5-Метилendioксасалициловую кислоту (2,215 г, 12,17 ммоль), полученную согласно любой из двух процедур, описанных выше, суспендировали в 25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, к которому добавляли 2,06 г (4,6% избыток) карбонилдиимидазола. Выделилась двуокись углерода, и раствор быстро становился гомогенным. После 4,5 часов раствор активированного салицилата добавляли при перемешивании, через интервалы в 5 мин, к 1,65 г (около 2

эквивалентов) этаноламина в 30 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , что приводило к отделению от раствора темного масла. Реакцию гасили добавлением 1,4 мл (2 эквивалента) уксусной кислоты и полученный в результате N-гидроксиэтилсалициламид очищали хроматографией на силикагеле. Продукт (соединение II) элюировали смесью гексан/этилацетат/этанол (40/66/4) с последующим вымыванием побочного продукта в количестве до 175 мг. Фракции основного продукта концентрировали на ротаторном испарителе и разбавляли петролейным эфиром. Полученный в результате белый, хлопьевидный осадок собирали посредством фильтрования и сушили в вакууме. Выход первой партии (сбора) составлял 2,06 г. Вторая партия (сбор) дала 115 мг, или общий выход 79%.  $T_{\text{пл}}=140,8-142,0^\circ\text{C}$ ; УФ/Видимый спектр: нейтральная форма ( $\text{PhOH}$ )  $\lambda_{\text{max}}=318$  нм; ионизированная форма ( $\text{PhO}^-$ )  $\lambda_{\text{max}}=342$  нм. ИК (KBr): -ОН и -NH колебания вдоль линии связей при 3410 и 3360  $\text{cm}^{-1}$ ; карбонил амида при 1640 и 1610 (сильные)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц;  $\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-AMCO}$ ):  $\delta$  12,89 (1H, c); 7,7 (1H, широкий c); 7,212 (1H, c); 6,426 (1H, c); 5,944 (2H, c); 4,245 (1H, т,  $J=6$  Гц); 3,75 (2H, м) и 3,53 ppm (2H, м) вниз по полю от тетраметилсилана (TMS).

2-(2-Гидрокси-4,5-метилendioксибензамидо)этанол (8,9 г; 40 ммоль) суспендировали в 320 мл сухого хлороформа, к которому добавляли триметилортоформиат (32 мл, 290 ммоль) и муравьиную кислоту (7,8 мл, 170 ммоль). Суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часов и разбавляли этилацетатом. Разбавленный раствор промывали буферным раствором бикарбоната натрия (pH 10), далее промывали насыщенным раствором хлорида натрия и наконец сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор выпаривали на силикагеле и очищали многократно флэш-хроматографией на силикагеле (этил-ацетат/гексан =1:1 или диэтиловый эфир/гексан =9:1). Последующее отделение промежуточных побочных продуктов и обработка муравьиной кислотой привела к общему выходу 4,78 г (51%; после перекристаллизации из метилхлорида/диэтилового эфира)

(R,S)-7,8-дигидро-5aH,10H-1,3-диоксолло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-она с температурой плавления = 152-153°C. ИК (тонкая пленка): 2899, 1667, 1460, 1420, 1260, 1117, 1034 и 926  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27 (1H, c), 6,53 (1H, c), 6,18 (1H, c), 6,015 (2H, АВ кватер), 4,30 (1H, тд,  $J=7$  и 1,2 Гц), 4,22-4,28 (1H, м), 4,20 (1H, ддд,  $J=10,7$  и 1,4 Гц) и 3,55-3,60 (1H, м).

#### Пример 2

8,9-Дигидро-6aH,11H-1,4-диоксан[2,3-g]оксазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-11-он(2)  
4,5-Этилендиоксасалициловую кислоту получали, исходя из 6-гидрокси-1,4-бензодиоксана и двуокиси углерода согласно методике, описанной выше в Способе 1, используя 95% гидрид натрия, при давлении двуокиси углерода 900 psi (6204,6 кПа) и температуре 245°C. Продукт, представляющий собой кислоту, получили в виде твердого бежевого вещества с выходом 52%. ИК (тонкая пленка): 3072, 2975, 2876, 2656, 2546, 1680, 1573, 1415, 1299, 1258, 1186, 1061, 897 и 747  $\text{cm}^{-1}$ .

4,5-Этилендиоксасалициловую кислоту превращали в (R,S)-8,9-дигидро-6aH,11H-1,4-диоксан[2,3-g]оксазоло[2,3b][1,3]бензоксазин-11-он с помощью вышеописанной в примере 1 процедуры, получая твердое белое вещество.  $T_{\text{пл}}=215-216^\circ\text{C}$ . ИК (тонкая пленка): 2899, 1670, 1626, 1470, 1306, 1121, 1062 и 929  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40 (1H, c), 6,56 (1H, c), 6,17 (1H, c), 4,1-4,5 (7H, м) и 3,5-3,8 ppm (1H, м).

#### Пример 3

7,8-Дигидро-2,2-диметил-5aH,10H-1,3-диоксолло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-он (3)  
2,2-Диметил-гидроксибензо[1,3]диоксол обрабатывали двуокисью углерода, получая соответствующую салициловую кислоту, как описано выше в примере 2, с выходом 41% в виде твердого бежевого вещества. Салициловую кислоту превращали в (R,S)-7,8-дигидро-2,2-диметил-5aH,10H-1,3-диоксолло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-он, как описано в примере 2 выше, получая твердое белое вещество с  $T_{\text{пл}}=212-214^\circ\text{C}$ . ПК



(тонкая пленка): 1664, 1466, 1415, 1266, 1117, 1062, 983 и 743 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (1H, c), 6,44 (1H, c), 6,17 (1H, c), 4,1-4,4 (3H, м), 3,4-3,8 (1H, м) и 1,69 ppm (6H, c).

#### Пример 4

5 7,8-Дигидро-5aH,10H-1,3-диоксоло[4,5-g]тиазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-он(4)

Соединение, указанное в заголовке, получали, следуя методике, как в примере 1, за исключением того, что аминокэтантол (получаемый *in situ* из хлористоводородной соли действием 3 эквивалентов триэтиламина) использовали вместо аминокэтанола в виде твердого белого вещества с T<sub>пл</sub>=149-150°C.

10 ИК (тонкая пленка): 2899, 1670, 1626, 1470, 1420, 1306, 1121, 1062 и 929 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (1H, c), 6,49 (1H, c), 6,46 (1H, c), 6,015 (2H, c), 4,66 (1H, дд, J=12,0, 6,0 и 1,1 Гц), 3,66 (1H, тд, J=11,4 и 5,9 Гц), 3,33 (1H, тд, J=11,4 и 5,9 Гц) и 2,94 ppm (1H, дд, J=12,0, 5,9 и 1,1 Гц).

#### Пример 5

15 7,8-Дигидро-7-метил-5aH,10H-1,3-диоксоло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-он (5)

20 4,5-Метилendioксисалициловую кислоту активировали карбонилдиимидазолом в метиленхлориде и соединяли с 1-амино-2-пропанолом практически аналогично методике примера 1. Реакцию гасили кислотой, далее проводили очистку посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), используя (1:1) гексан-этилацетат. Получали 1-(2-гидрокси-4,5-метилendioксибензамидо)-2-пропанол в виде твердого воскообразного белого вещества с 67% выходом.

25 1-(2-Гидрокси-4,5-метилendioксибензамидо)-2-пропанол (440 мг, 1,8 ммоль) суспендировали в 15 мл сухого хлороформа, к которому добавляли 2,0 мл (18 ммоль) триметилортоформиата и 0,75 мл (16 ммоль) муравьиной кислоты. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, концентрировали под вакуумом на силикагеле и очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>), используя (3:1) гексан-этилацетат, получая 259 и 61 мг первой и второй диастереомерной фракции соответственно и 68 мг неразделенного материала с общим выходом 85%.

30 Фракция 1: T<sub>пл</sub>=148-150°C. ИК (тонкая пленка): 1677, 1472, 1433, 1269, 1120 и 1048 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26 (1H, c), 6,52 (1H, c), 6,18 (1H, c), 6,00 (2H, АВ квартет), 4,55-4,65 (1H, м), 4,23 (1H, дд, J=3,1 и 6,4 Гц), 3,13 (1H, т, J=6 Гц) и 1,46 ppm (3H, д, J=4 Гц).

35 Фракция 2: T<sub>пл</sub>=105-106°C. ИК (тонкая пленка): 1672, 1467, 1424, 1263, 1123 и 1035 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26 (1H, c), 6,52 (1H, c), 6,19 (1H, c), 6,01 (2H, АВ квартет), 4,60-4,71 (1H, м), 3,79-3,83 (1H, м), 3,72-3,77 (1H, м) и 1,47 ppm (3H, д, J=4,8 Гц).

#### Пример 6

40 7,8-Дигидро-8-метил-5aH,10H-1,3-диоксоло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-он (6)

4,5-Метилendioксисалициловую кислоту активировали карбонилдиимидазолом в метиленхлориде и соединили с 2-амино-2-пропанолом аналогично вышеописанному в примере 1. Реакцию гасят кислотой, последующая очистка посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), используя (1:1) гексан-этилацетат, давали 2-(2-гидрокси-4,5-метилendioксибензамидо)-1-пропанол в виде твердого воскообразного белого вещества с 67% выходом.

50 2-(2-Гидрокси-4,5-метилendioксибензамидо)-1-пропанол обрабатывали триметилортоформиатом и муравьиной кислотой, как в вышеописанном примере 5, получая бесцветное масло (выход 84%), которое затверждалось в стекло. ИК (тонкая пленка): 1670, 1630, 1466, 1418, 1262, 1124 и 1033 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (1H, c), 6,51 (1H, c), 6,23 (1H, c), 6,00 (2H, АВ квартет), 4,54 (1H, п, J=1,8 Гц), 4,36 (1H, дд, J=3 и 6 Гц), 3,92 (1H, J=6 Гц) и 1,40 ppm (3H, д, J=6 Гц).

#### Пример 7

8,9-Дигидро-5aH,7H,10H-1,3-диоксоло[4,5-g]оксазино[2,3-b][1,3]бензоксазин-11-он (7)

4,5-Метилендиоксисалициловую кислоту активировали карбонилдиимидазолом в метиленхлориде и смешивали с 3-аминопропанолом способом, описанным в примере 1. Реакцию гасили кислотой, далее проводили очистку посредством флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>), используя (1:1) гексан-этилацетат. Получали 3-(2-гидрокси-4,5-метилендиоксибензамидо)-1-пропанол в виде воскообразного твердого белого вещества с 64% выходом.

3-(2-Гидрокси-4,5-метилендиоксибензамидо)-1-пропанол обрабатывали триметилортоформиадом и муравьиной кислотой, как в вышеописанном примере 5, получая твердое белое вещество с выходом 78% с температурами фазовых переходов 162-168°C (стекло) и 174-175°C (плавление). ИК (тонкая пленка): 1659, 1464, 1283, 1263, 1155, 1036, 1014 и 934 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 (1H, с), 7,49 (1H, с), 6,08 (1H, с), 6,00 (2H, АВ квартет), 4,60-4,80 (1H, ддм, J=5,2 и 13,5 Гц), 4,15-4,30 (1H, дм, J=11,9 Гц), 3,99 (1H, тд, J=3,3 и 11,6 Гц), 2,95-3,10 (1H, тд, 4,1 и 13 Гц), 1,90-2,10 (1H, м) и 1,50-1,65 ppm (1H, м).

#### Пример 8

7,8-Дигидро-5a-метил-10H-1,3-диоксоло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]бензоксазин-10-он (8)  
4,5-Метилендиоксисалициловую кислоту (0,472 г; 2,59 ммоль) суспендировали в 8 мл сухого хлороформа, к которому добавляли 0,476 г (4,00 ммоль) тионилхлорида. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, в течение которого суспензия превращалась в темный раствор. Раствору давали охладиться до комнатной температуры, и растворитель и избыток тионилхлорида удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 8 мл метиленхлорида и по каплям добавляли 0,392 г (4,60 ммоль) 2-метил-2-оксазолина. Раствор перемешивали в течение 1 часа и затем концентрировали на силикагеле для последующей очистки посредством колоночной хроматографии (гексан/этилацетат = 2:1), получая 0,500 г сырого продукта. Продукт перекристаллизовали из смеси этилацетат/гексан (1:10), получая 0,392 г (выход 64%) белого кристаллического вещества с T<sub>пл</sub>=132-133°C. ПК (тонкая пленка): 1659, 1629, 1454, 1376 и 1267 см<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (1H, с), 6,48 (1H, с), 6,00 (2H, АВ квартет), 4,27 (1H, дд, J=10,5 и 5,6 Гц), 4,17-4,23 (1H, м), 4,05-4,13 (1H, м), 3,55 (1H, тд, J=10,6 и 6,5 Гц) и 1,59 ppm (3H, с).

#### Пример 9

##### Физиологическое тестирование

Физиологическое действие соединений по настоящему изобретению испытывали *in vitro* срезах гиппокампа крысы в соответствии со следующей процедурой. Возбудительные реакции (поле EPSPs) измеряли в срезах гиппокампа, которые хранили в записывающей камере, в которой непрерывно происходила перфузия искусственной спинномозговой жидкости (ACSF). В течение 15-30 минутного интервала среду перфузии переключали на среду, содержащую различные концентрации испытываемых соединений. Рассматривались результаты наложения ответов, собранных непосредственно перед и после перфузии лекарственного препарата, для вычисления как процента увеличения амплитуды EPSP, так и процента увеличения ширины ответа на половине высоты пика (полуширина). Увеличение в любом измерении, т.е. амплитуды или полуширины, можно использовать как показатель полезной терапевтической активности.

Чтобы провести эти тесты, у находящихся под анестезией крыс Sprague-Dawley 2-месячного возраста удалили гиппокампы и готовили срезы ткани (толщиной 400 микрометров), которые сохраняли в интерфейсной камере при 35°C, используя обычные методики [смотри, например, Dunwiddie and Lynch, J. Physiol. 276:353-367 (1978)]. В камере постоянно имела место перфузия при 0,5 мл/мин. ACSF (искусственной спинномозговой жидкости), содержащей (в mM): NaI 124, KCl 3, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,25, MgSO<sub>4</sub> 2,5, CaCl<sub>2</sub> 3,4, NaHCO<sub>3</sub> 26, глюкозу 10 и L-аскорбат 2. Биполярные никромовые симулирующие электроды расположили в дендритном слое (stratum radiatum) подобласти гиппокампа CA1 близко к границе подобласти CA3.

Импульсы тока (0,1 мсек) через симулирующий электрод активируют популяцию Schaffer-commissural (SC) волокон, которые происходят от нейронов в подобласти CA3 и оканчиваются в синапсах на дендритах нейронов CA1. Активирование этих синапсов заставляет их выделять переносчик возбуждения глутамат. Глутамат присоединяется к постсинаптическим AMPA рецепторам, которые затем временно открывают связанный с ним ионный канал и позволяют току натрия поступать в постсинаптическую клетку. Этот импульс приводит к возникновению потенциала во внеклеточном пространстве (поле возбуждительного постсинаптического потенциала или поле "EPSP"), который записывают высоким импедансом записывающего электрода, расположенного в середине stratum radiatum CA1.

Для экспериментов, суммированных в таблице 1, регулируют интенсивность тока возбуждения, чтобы произвести половину от максимума EPSPs (типично около 1,5-2,0 мВ). Парные импульсы возбуждения давали каждые 40 секунд с интервалом между импульсами 200 мсек (смотри ниже). Поле EPSPs второй реакции выражали в цифровой форме и анализировали, чтобы определить амплитуду, полуширину и площадь отклика. Если отклики были стабильны в течение 15-30 минут (нулевая линия), добавляли тестируемые соединения в линию перфузии в течение периода, равного примерно 20 минутам. Затем перфузию изменяли снова на нормальную ACSF.

Возбуждение парными импульсами использовали, поскольку возбуждение SC волокон отчасти активирует промежуточные нейроны, что генерирует ингибиторный постсинаптический потенциал (IPSP) в пирамидальных клетках CA1. Эта прямая связь IPSP типично устанавливается после того, как EPSP достигает своего пика. Это ускоряет реполяризацию и укорачивает фазу распада EPSP и, таким образом, может частично маскировать влияние тестируемых соединений. Одним из признаков прямой связи IPSP является, что он не может быть вновь активирован в течение нескольких сотен миллисекунд, следующих за импульсом возбуждения. Это явление можно с выгодой использовать, чтобы исключить IPSP, давая парные импульсы, разделенные 200 миллисекундами, и используя второй ("первичный") отклик для анализа данных.

Область EPSP, записанное в области CA1 после стимулирования CA3 аксонов, как известно, передается AMPA рецепторами: эти рецепторы присутствуют в синапсах [Kessler et al., Brain Res. 560:337-341 (1991)] и лекарственные препараты, которые селективно блокируют этот рецептор, селективно блокируют область EPSP [Muller et al., Science 242:1694-1697 (1988)]. Анирацетам увеличивает среднее время открытия канала AMPA рецептора и, как ожидается, увеличивает амплитуду синаптического импульса и продлевает его продолжительность [Tang et al., Science 254:288-290 (1991)]. Эти эффекты отражаются в области EPSP, как сообщается в литературе (смотри, например, Staubli et al., Psychobiology, supra; Xiao et al., Hippocampus supra; Staubli et al., Hippocampus 2:49-58 (1992)). Сходные результаты сообщались для описанных ранее бензамидных производных анирацетама [Международная публикация №WO 94/02475].

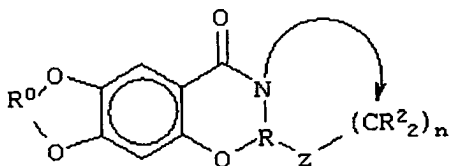
Соединения по настоящему изобретению были опробованы в физиологической системе тестов, описанной выше, с результатами, представленными в таблице 1 ниже. Первая колонка с данными показывает концентрацию каждого тестируемого соединения из типичного эксперимента, которая дает увеличение EPSP реакции (ответа) (которое происходит вследствие увеличенного импульса AMPA рецептора), которая дается во второй колонке данных как процент увеличения амплитуды EPSP реакции. Соединения по настоящему изобретению позволяют получить дозозависимое увеличение и являются эффективными при концентрациях таких малых, как 5 мкМ. В таблицу 1 также включены результаты для промежуточного амида с открытым циклом (соединение И), из которого получают соединение 1 (смотри пример 1), и трех аналогичных соединений, содержащих  $\text{CH}_2$  группу в положении Z (соединения 1с, 2с и 7с).

Способность соединения давать увеличение в EPSP реакции предполагала способность улучшать память в задаче с 8-лучевым радиальным лабиринтом. В последней колонке таблицы 1 приведены пороговые дозы для активации памяти у крыс, которые были

испытаны в примере обучения, используя 8-лучевой радиальный лабиринт, как описано Staubli et al., PNAS 91: 1158-1162 (1994). Изменяющуюся от дозы реакцию получают в тесте поведенческой задачи, как иллюстрируется на фигуре 1 для соединения 1. Все данные на фигуре 1 были получены, используя одну и ту же группу из десяти животных. В альтернативные дни крысы получали единичную дозу растворителя (физиологический раствор) и лекарственный препарат (соединение 1), после чего крысы были тестированы в задаче с лабиринтом. Другими словами, группе вводили только растворитель на 1, 3 и 5 дни, а соединение с выбранной дозировкой вводили на 2 и 4 день. Результаты представляют собой уровни средних ошибок (число точных выборов перед первой ошибкой на левой стороне фигуры, общее число ошибок на правой стороне фигуры), наблюдаемых для группы при данной дозе соединения усредненную по 2 и 4 дня (левый столбец на каждой паре данных) или следующую после приема одного растворителя усредненную по 3 и 5 дням (правый столбец в каждой паре данных). Столбцы ошибок показывают среднюю стандартную ошибку (SEM). Звездочка (\*) на фигуре показывает данные, где  $p < 0,05$  при парном t тесте.

Заслуживает внимания, что замещение метиленовой группы в положении Z гетероатомом, например кислородом или серой, придает увеличенную эффективность как в EPSP реакции, так и при испытаниях лабиринтом (сравните в таблице 1 соединения 1, 2 и 7 с соединениями 1с, 2с и 7с соответственно).

Таблица 1  
Биологическая Активность



Соединение	R	R <sup>0</sup>	(CR <sup>2</sup> ) <sub>n</sub> <sup>x</sup>	Z	Конц. (мкМ)	EPSP отклик (%)	Лабиринт МЭД* (мкг/кг)
1	CH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	30	34	50
1с*	CH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	100	25	1000
11	-	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-OH	100	8	НТ**
2	CH	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	5	35	10
2с*	CH	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	>30	25	100
3	CH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	30	33	НТ
4	CH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	S	30	20	НТ
5.1	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CHMe	O	30	14	НТ
5.2	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CHMe	O	30	10	НТ
6	CH	CH <sub>2</sub>	CHMeCH <sub>2</sub>	O	100	10	НТ
7	CH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	30	15	НТ
7с*	CH	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	300	25	НТ
8	CCCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O	100	8	НТ

\* Минимальная Эффективная Доза; "левый крайний атом углерода связан с атомом азота амида и правый крайний атом углерода связан с Z; НТ \*\* = не тестировали; \* включено для сравнения с соединениями по настоящему изобретению

#### Пример 10

#### Разделение Энантиомеров Бензоксазинов

Образцы бензоксазинов можно разделить на колонке с хиральной стационарной фазой (колонка Daicel Chiralpak AD), используя ВЭЖХ. В качестве примера, не ограничивающего изобретение, соединение 1 (225 мг) растворили в 0,9 мл этанола при нагревании и под действием ультразвука.

Образец нанесли на колонку в то время, как подвижную фазу, состоящую из смеси 70:30 этанол/гексан, пропускали со скоростью 1 мл/мин. После того как весь образец нанесли на

колонку, скорость потока увеличили до 3 мл/мин. После 35 мин подвижную фазу заменили на 2-пропанол/гексан (70:30) и после 55 мин на 2-пропанол/гексан (80:20). Первый энантиомер элюировали со временем удержания, равным примерно 61 мин, а второй после приблизительно 82 мин. Материал из первой фракции кристаллизовали из метилхлорида и диэтилового эфира, получая 103 мг (извлечение 91%). Второй энантиомер извлекали и кристаллизовали аналогично. Абсолютные конфигурации разделенных энантиомеров не были определены. Разделенные энантиомеры соединения 1 тестировали с помощью методов, описанных в примере 9. Результаты показаны в таблице 2 ниже.

Таблица 2

10 Активности Энантиомеров Соединения 1

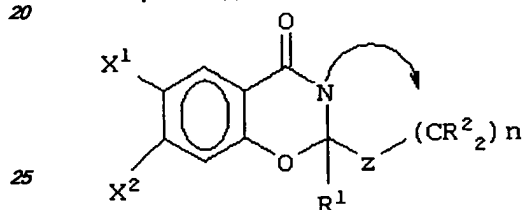
Фракция колонки	Концентрация (мкМ)	EPSP отклик (%)	Лабиринт МЭД* (мкг/кг)
1	50	80	10
2	50	0	500

15 \* Минимальная Эффективная Доза

Настоящее изобретение может быть модифицировано в заявляемом объеме.

### Формула изобретения

20 1. Производные бензоксазина имеющие следующую структуру



где  $X^1$  и  $X^2$  независимо выбраны из H,  $-OR^4$ ,  $-\text{CH}^2OR^4$ ; или

$X^1$  и  $X^2$  взятые вместе представляют собой  $-\text{O}-\text{CR}^5_2\text{O}-$  или  $-\text{O}-\text{CR}^5_2\text{CR}^5_2\text{O}-$  или

30  $-\text{O}-\text{CR}^5_2=\text{CR}^5_2\text{O}-$ ;

Z представляет собой O или S;

каждый встречающийся  $R^1$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый встречающийся  $R^2$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,

35  $\text{C}_1\text{-C}_3$ фторалкил;

каждый встречающийся  $R^4$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый встречающийся  $R^5$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

p равно 2, 3 или 4.

2. Соединение по п.1, где  $X^1$  и  $X^2$ , взятые вместе, представляют собой  $-\text{O}-\text{CR}^5_2\text{O}-$  или  
40  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CR}^5_2\text{O}-$ ; p равно 2 или 3.

3. Соединение по п.1 или 2, где  $R^1$  представляет собой H.

4. Соединение по п.1 или 2, где p равно 2.

5. Соединение по п.1, имеющее структуру  
7,8-дигидро-5aH,10H-1,3-диоксоло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]-бензоксазин-10-ОН.

45 6. Соединение по п.1, имеющее структуру  
8,9-дигидро-6aH,11H-1,4-диоксан[2,3-g]оксазоло[2,3-b][1,3]-бензоксазин-11-он.

7. Соединение по п.1, имеющее структуру  
7,8-дигидро-2,2-диметил-5aH,10H-1,3-диоксоло[4,5-g]оксазоло[2,3-b][1,3]-бензоксазин-10-он.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет энантиомерный  
50 избыток более чем 80%.

9. Способ получения соединения по любому из пп.1-8, имеющего энантиомерный избыток более чем 80%, отличающийся тем, что способ включает в себя нанесение соединения, имеющего структуру, показанную в п.1, на стационарный хиральный носитель,

элюирование первого энантиомера упомянутого соединения при выбранных условиях, эффективных для удерживания второго энантиомера упомянутого соединения на хиральном носителе, до тех пор, пока, по существу, весь упомянутый первый энантиомер не будет элюирован, и необязательное элюирование упомянутого второго энантиомера с хирального носителя, посредством чего каждый элюированный энантиомер получают в энантиомерном избытке, равном более чем 80%.

10. Фармацевтическая композиция для усиления синаптического ответа, опосредованного AMPA рецепторами, отличающаяся тем, что композиция включает в себя эффективное количество соединения, имеющего структуру по любому из пп.1-8.

11. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения шизофрении, поведения, имеющего форму шизофрении, или депрессии у человека, при необходимости такого лечения, отличающаяся тем, что упомянутая композиция включает в себя терапевтически эффективное количество упомянутого соединения, имеющего структуру по любому из пп.1-8.

12. Композиция по п.11, пригодная для облегчения шизофрении или поведения, имеющего форму шизофрении.

13. Композиция по п.11, пригодная для облегчения депрессии.

14. Фармацевтическая композиция, пригодная для улучшения памяти, включающая в себя соединение по любому из пп.1-8 в количестве, которое эффективно для увеличения продолжительности или точности памяти субъекта и/или уменьшения количества времени, необходимого для выполнения познавательного, двигательного или перцепционного задания.

25

30

35

40

45

50

